

2/100Hz 跨皮肤电刺激对男性海洛因成瘾者性机能障碍及血清性激素水平的影响*

吴蓂楨 崔彩莲 韩济生

内容提要 目的:评价韩氏戒毒仪(简称韩氏仪, HANS)2/100Hz 电刺激对海洛因导致的性机能障碍的治疗作用。方法:33 例志愿受试者被随机分到丁丙诺啡组(简称 BPN 组; $n=16$)或 HANS 加小剂量 BPN 组(简称 HANS 组; $n=17$), 两组所用的 BPN 剂量以患者不出现戒断症状为标准。HANS 的频率是 2Hz 和 100Hz, 两种频率每隔 3s 自动切换。HANS 组患者接受电刺激的 8 个穴位分别是一侧上肢合谷和劳宫, 对侧上肢内关和外关, 两侧下肢行间和三阴交, 每次刺激 30min, 前 2 周每日 3~4 次, 后 2 周每日 1~2 次。结果:(1)14 日以后患者尿样吗啡分析呈阴性。(2)性机能问询调查(视觉模拟尺评分)结果显示: HANS 组治疗 2 周后性机能总分较治疗前升高了 102% ($P<0.01$); 与单纯 BPN 组治疗后同期相比, 增高 107% ($P<0.01$)。 (3) HANS 组治疗 4 周后血清黄体生成素(LH)较治疗前增高 137% ($P<0.05$); 睾酮(T)水平升高 118% ($P<0.05$); HANS 组治疗 4 周后血浆睾酮水平较单纯 BPN 组治疗后同期高出 79.6% ($P<0.05$)。结论: HANS 的 2/100Hz 跨皮肤电刺激可促使海洛因成瘾者性机能恢复, 血清性激素 LH 和 T 水平显著上升。

关键词 经皮电刺激 海洛因成瘾 性机能障碍 促黄体生成素 睾酮

Effect of 2/100 Hz Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Sexual Dysfunction and Serum Sex Hormone of Heroin Addicts WU Liuzhen, CUI Cailian, HAN Jisheng *Neuroscience Research Institute, Beijing Medical University, Beijing (100083)*

Objective: To evaluate the effect of 2/100 Hz electrical stimulation produced by Han's acupoint nerve stimulator (HANS) in treating heroin induced sex dysfunction. **Methods:** Thirty-three heroin addicts were randomly divided into 2 groups to receive either buprenorphine (BPN group, $n=16$) or HANS plus small dose of BPN (HANS group, $n=17$) for 14 days. The doses of BPN were tailored according to individual requirement that could totally abolish withdrawal syndrome. The frequency of HANS was 2Hz and 100 Hz shifting automatically, each lasting for 3 seconds. The stimulation was applied to 8 acupoints, the Hegu and Laogong of one upper limb, Neiguan and Waiguan of another limb, Sanyinjiao and Xingjian of both lower limbs, for 30 min. The therapy was carried out 3-4 times per day in the initial two weeks of treatment, and reduced to 1-2 times per day in the following 2 weeks. **Results:** (1) The urine analysis for morphine in both groups turned to negative 14 days after treatment. (2) After 2 weeks of treatment, the composite score (Visual Analog Scale, VAS) of sexual function in HANS group showed a 102% increase ($P<0.01$) compared with before treatment and was 107% of that in the BPN group ($P<0.01$). (3) After 4 weeks treatment the serum concentration of luteinizing hormone (LH) and testosterone (T) in the HANS group showed a 137% and 118% increase respectively compared with those before treatment ($P<0.05$), and the level of LH was 79.6% of that in the BPN group ($P<0.05$). **Conclusion:** The 2/100 Hz transcutaneous electrical stimulation produced by Han's acupoint nerve stimulator could improve the recovery of sexual function and raise the serum concentration of LH and T in heroin addicts.

Key words transcutaneous electrical nerve stimulation, heroin addict, sexual dysfunction, luteinizing hormone, testosterone

* 本工作受国家自然科学基金(No. 39570682)和国家中医药管理局科研基金(No. 95A117)资助
北京医科大学神经科学研究所(北京 100083)

我们于 1992 年 11 月~1993 年 8 月观察了韩氏穴位神经刺激仪(HANS)对海洛因成瘾者的治疗作用,结果显示能有效地抑制戒断症状,缓解心动过速,并能改善睡眠^[1]。在进一步的研究中我们发现 HANS 能明显改善因吸食或注射海洛因导致的性机能障碍。为此我们在广州某自愿戒毒所对 33 例自愿受试者进行了为期 3 个月的临床观察。

资料和方法

1 临床资料 33 例自愿受试者均为已婚成年男性,均符合《中国精神疾病分类方案与诊断标准》(CCMD-2-R)和美国精神病学学会《诊断和统计手册第三版修订本》(DSM-3-R)的诊断标准。临床观察过程中有 6 例脱出,33 例顺利完成全程,年龄 20~41 岁;吸毒史 1.5~5 年;使用量 1~3g/d;吸毒方式烫吸 6 例,静脉注射 27 例;性机能障碍史 0.5~4 年。

2 临床选穴和电刺激参数及电刺激仪简介 分别选一侧上肢合谷和劳宫,对侧上肢内关和外关,两侧下肢的行间和三阴交。刺激频率为 2/100Hz,即 2Hz 与 100Hz 交替出现,各持续 3s;电流强度:阈值(电极下开始有感觉)为 5~7mA,第 1 日 5~10mA;第 2 日 8~15mA;第 3 日以后 15~30mA。1~7 日内,每日治疗 3~4 次,8~14 日内,每日治疗 3 次,15~28 日内,每日治疗 1~2 次。以往应用的便携式 HANS^[1]有 A、B 两个输出通道,可同时刺激 4 个穴位,用于 1 名患者。此次研究应用的为中型 HANS(4 个输出通道,可同时刺激 8 个穴位),每台用于 1 名患者。

3 受试者入组标准 所有受试者除必须符合 DSM-3-R 的诊断标准外,还需满足下列标准:(1)无下腹部(包括回肠、结肠、直肠)及阴茎和睾丸损伤。(2)无先天性生殖器官缺陷。(3)无任何能够影响到睾丸或性器官机能的急慢性炎症、传染病(如肺结核等)。(4)无性病史或性病治疗史(至少在试验前 12 个月内)。(5)无超常用药史(指对性机能有影响的药物,但阿斯匹林、麻醉镇痛药、咖啡因、酒精、大麻等除外)^[2]。

4 分组及给药方法 依据入组的顺序,随机分为丁丙诺啡组(BPN 组,16 例)和 HANS 组(17 例),两组 BPN 的应用剂量均以能完全消除患者戒断症状、无痛苦为标准。BPN 组的实际用量为:首日平均日剂量为($\bar{x} \pm S\bar{x}$, 1.56 ± 0.20)mg,第 2 日平均日剂量为(1.78 ± 0.22)mg,第 3 日平均日剂量为(1.84 ± 0.20)mg,以后逐日递减,第 14 日减至 0,14 日平均总剂量为(12.90 ± 1.34)mg。HANS 组的实际用量为:首日平均日剂量为(0.28 ± 0.03)mg,第 2 日平均日剂量为

(0.35 ± 0.03)mg,以后逐日递减,第 5 日减至 0,14 日平均总剂量为(1.01 ± 0.07)mg。与 BPN 组的总用量相比,HANS 组的用量仅为前者的 7.8%^[3]。盐酸丁丙诺啡注射液(天津药物研究院药业有限责任公司出品)由广州市公安局戒毒委员会办公室赠;ACON 牌一次性吗啡尿样检验药盒由公安部物证鉴定中心提供;血清促黄体生成激素(LH)和睾酮(T)放射免疫测定试剂盒均购自中美合资天津九鼎公司,LH 的试剂盒敏感度为 0.2~5.0mIU/ml,批内变异系数(CV)为 2.0%~2.4%,批间 CV 为 4.2%~7.5%。T 试剂盒敏感度为 1~15ng/dl,批内 CV 为 5.4%~7.4%,批间 CV 为 3.1%~6.1%。

5 尿样吗啡测定 所有受试者在治疗后第 1、2 周时,接受尿样吗啡检测。阳性者自动脱组停止观察。阴性者继续观察,第 3、4 周时分别再接受尿样吗啡检测,若有阳性者亦为脱组。

6 LH 和 T 的测定 所有受试者在治疗前,均于清晨 8~9 时第 1 次采血,间隔 20min 第 2 次采血。治疗 4 周后再如前法采血。所有血标本均采自肘前浅静脉,每次约 5ml。分离血清后置 -20℃ 保存,放射免疫测定。

7 对受试者从性兴趣或性渴望程度、动情程度、勃起程度、射精程度、性高潮或性快感程度共 5 项^[4]进行询问调查,并让其用视觉模拟尺(VAS)表示程度大小。以既往(未使用海洛因前)曾经历的最佳功能状态为 100%,受试者每一项 VAS 显示的百分数即为当时该项的实际得分。

8 数据处理和统计 将每例受试者治疗前和治疗后的两次血清 LH 和 T 测定值的平均值作为观察值,结果用平均值 $\pm$ 标准误表示,数据用方差分析(ANOVA),继以 Newman-Keuls 检验。性功能评分用中位数表示,相关数据用非参数方差分析(Nonparametric Kruskal-Wallis ANOVA, median test followed by the Mann-Whitney U-test)检验。以 $P < 0.05$ 作为差异显著性标准。

结 果

1 HANS 对海洛因成瘾者性机能评分的影响 见图 1。图 1A 表示 HANS 组和 BPN 组治疗前和治疗后共 4 组的各项性机能得分。将图 1A 中 5 项指标的评分加和,成为性机能综合指标,示于图 1B。

1.1 无论 BPN 组或 HANS 组,治疗前性机能各项指标都比较低,两组之间没有显著性差异(见图 1A 和图 1B)。

1.2 BPN 组经 2 周治疗后,性机能各项分指标(图 1A)和综合指标(图 1B)略有增加,但统计学处理没有显著性差异。

1.3 图 1A 表明 HANS 组经 2 周治疗后,各项性机能指标均有提高,其中性渴望程度(40/85),勃起程度(24/90)及性快感程度(20/80)的提高与治疗前比有显著性差异($P < 0.01$),与同期 PBN 组相比也有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。由图 1B 可见,按性机能综合评分计算,HANS 组治疗后性机能也显著高于治疗前和同期 PBN 组治疗后的数值 1 倍以上(102%、

性渴望程度 动情程度 勃起程度
射精程度 快感程度 BPN HANS+BPN

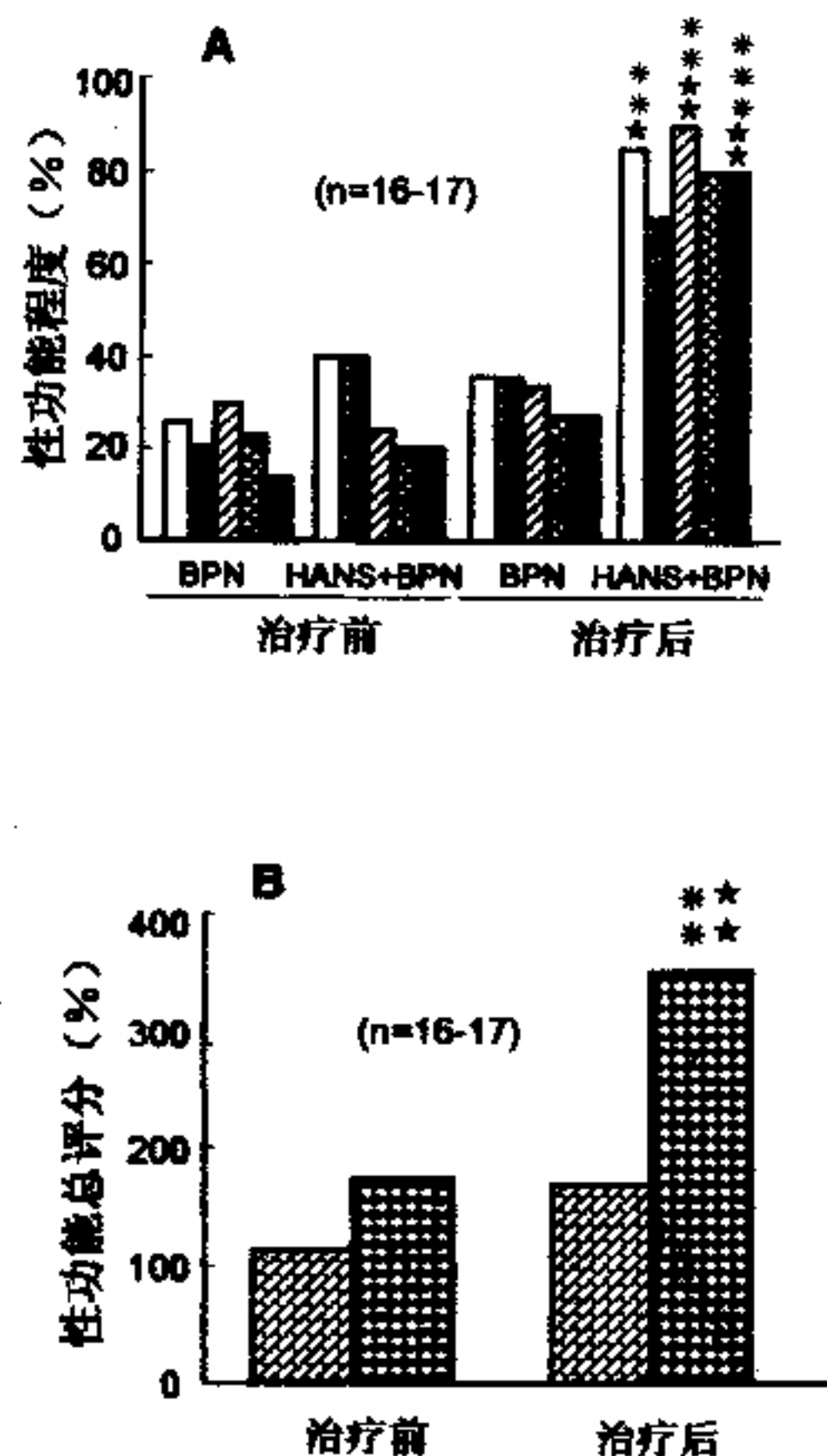


图1 HANS 治疗前后性机能障碍程度和性机能综合评分变化:受试者的性机能障碍程度用视觉模拟尺(VAS%)评价,数据用中位数表示。图A表示各组治疗前后5项性机能评分的变化。图B表示各组性机能综合评分(即5个单项之和)治疗前后的变化。与HANS组治疗前比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.001$;与BPN组治疗后比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

107%, $P < 0.01$)。

2 HANS对海洛因成瘾者血清LH和T水平的影响 图2A显示治疗前、BPN组治疗4周后和HANS组治疗4周后共3组的血清LH水平。BPN组治疗后血清LH水平较治疗前升高57%[(3.30 ± 0.65)mIU/ml, (5.20 ± 0.94)mIU/ml, 两者比较, $P > 0.05$],未见显著性差异。HANS治疗后血清LH水平较治疗前升高了137%,有显著性差异[(3.30 ± 0.65)mIU/ml, (7.83 ± 1.37)mIU/ml, 两者比较, $P < 0.05$];与BPN治疗后相比升高50.6%,但无统计学意义[(5.20 ± 0.94)mIU/ml, (7.83 ± 1.37)mIU/ml, 两者比较, $P > 0.05$]。

治疗前、BPN治疗后和HANS治疗后3组的血清T水平见图2B。BPN治疗后血清T水平与治疗前组相比无显著性差异。HANS治疗后T水平较治疗前

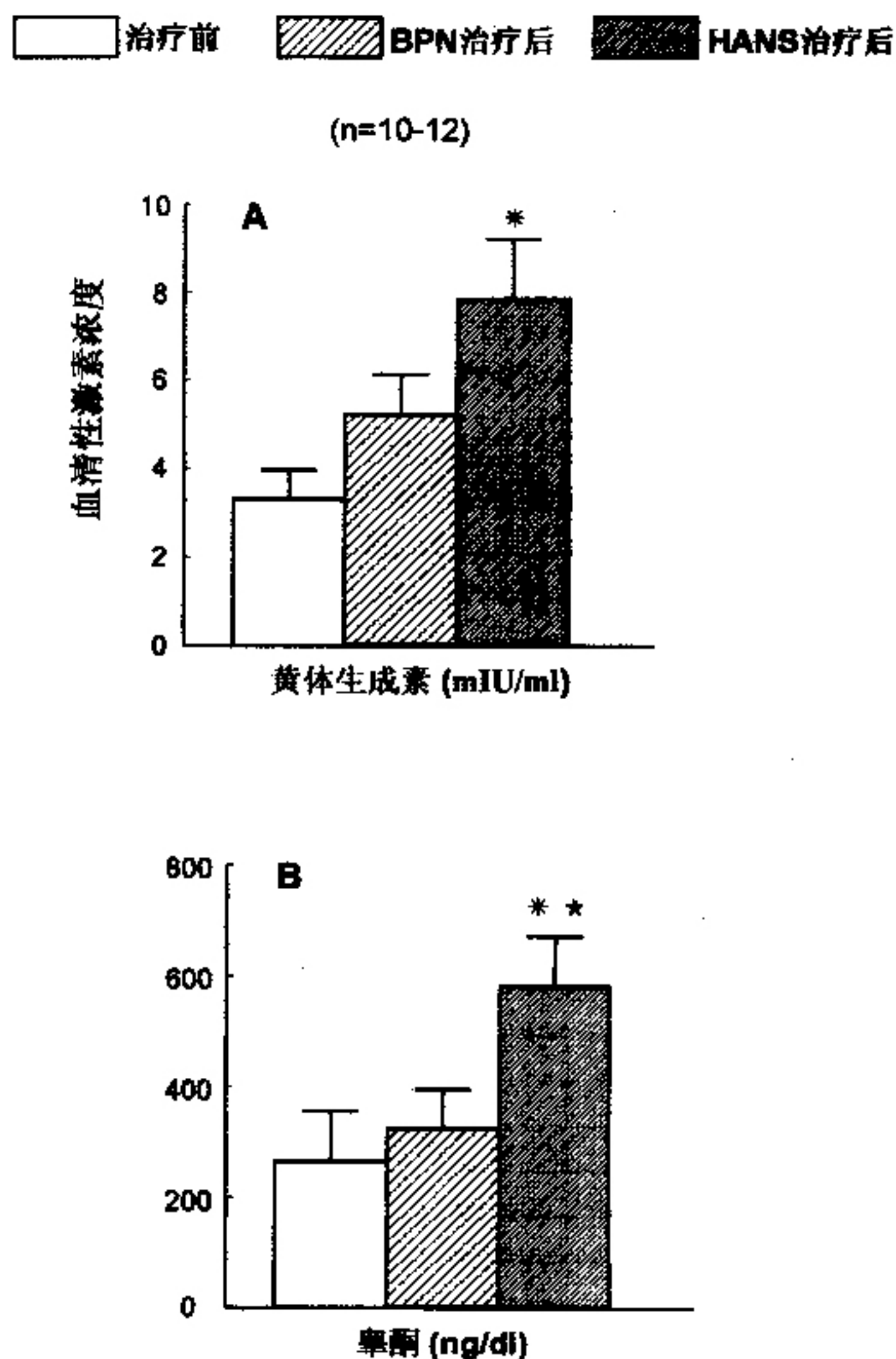


图2 HANS和PBN治疗对血清LH(A)和T(B)水平的影响:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与BPN治疗后比较,* $P < 0.05$

升高 118%, 有显著意义 $[(266.0 \pm 89.9) \text{ ng/dl}, (580.0 \pm 91.7) \text{ ng/dl}]$; 与 BPN 治疗后相比升高 79.6%, 有显著意义 $[(323.0 \pm 73.1) \text{ ng/dl}, (580.0 \pm 91.7) \text{ ng/dl}]$, 两者比较, $P < 0.05$ 。

讨 论

近年来国内外均有文献报道, 海洛因成瘾者多有性功能障碍及 LH 和 T 水平明显降低, 并认为是由于海洛因对下丘脑-垂体-性腺轴抑制所致^(5,6)。生理状态下, 下丘脑-垂体-性腺轴的功能是靠多种物质的调节保持平衡, 其中 LH 的分泌就存在着多巴胺 (DA) 能和阿片能神经元的调节。DA 促进 LH 的分泌, 阿片肽则抑制 LH 分泌, 二者相互作用, 互相影响⁽⁷⁾。而八肽胆囊收缩素 (CCK-8) 既可以对抗阿片肽的这种作用⁽⁸⁾, 又可以促进 DA 的释放⁽⁹⁾。对于海洛因成瘾者来说, 反复用药已使性激素分泌受到抑制, 脱毒时应用阿片类药物替代疗法, 虽能有效地抑制戒断症状, 但在一定程度上加重了性功能障碍 (可能增加了阿片物质对性激素分泌的抑制作用)⁽⁹⁾。因此, 如何能有效地抑制戒断症状, 同时促进性机能的恢复 (性激素水平回升至正常) 是有待研究的一个课题。实际上, 吸毒者脱毒后性机能的迅速恢复是促使其回归正常社会生活的一个积极因素, 有利于降低复吸率, 因此是评价脱毒方法的一项重要指标。

本工作首先确认海洛因成瘾者性机能显著降低; 进而证明 BPN 替代疗法可以达到脱毒的目的, 但无助于性机能的恢复 (包括性行为 and 性激素水平); HANS 加用小剂量 BPN (不到常量的 10%), 不仅使戒断症状得到控制, 达到脱毒目的, 而且能显著促进性机能恢复, 表现在性机能综合评分增长 1 倍以上, 接近正常水平, 性激素 LH 和 T 的血清水平也有成倍增长。据最新文献记载, 我国广州某地区海洛因成瘾者血清 T 水平比健康人对照组下降了 58%⁽⁶⁾。而本工作表明 HANS 使海洛因成瘾者血清 T 水平上升了 118%。从这些指标来看, 可以认为 HANS 加用小剂量 BPN 是一个比较理想的脱毒方案。

HANS 何以能促进性激素释放和性机能恢复, 机制尚不清楚。以往的研究证明, 短时间 (30min) 100Hz 电针使大鼠脊髓释放强啡肽⁽¹⁰⁾, 2Hz 使脑内释放脑啡肽和内啡肽⁽¹¹⁾, 由此推论短时间电针能够抑制戒断症状, 并得到了动物实验⁽¹²⁾和临床观察⁽¹⁾的验证。长时间 (1~6h) 电针或电刺激则引起抗阿片物质如 CCK-8 的生成和释放增多⁽¹³⁾, DA 的生成和释放也增加⁽¹⁴⁾。CCK-8 能够明显引起血清 LH 浓度上升⁽¹⁵⁾, 而 DA 既能促使性机能增强⁽¹⁶⁾也与

血清 LH 浓度有正相关关系⁽⁷⁾。

由此我们设想, HANS 治疗海洛因成瘾者性功能障碍分两个阶段。第一阶段在脱毒初期 (1~14 日), 特别是在前 5 日, 电刺激的主要作用是促使中枢释放脑啡肽、内啡肽和强啡肽抑制戒断症状。第二阶段是在成瘾者戒断症状完全消失、吗啡尿样检测呈阴性后的康复期 (15~28 日), 这时大剂量海洛因 (在体内转变成吗啡) 对内源性阿片肽系统的抑制作用已经逐渐减弱, 有利于内阿片肽功能的自然恢复, 而电刺激又能加速这个自然恢复; 与此同时继续电刺激则中枢 CCK-8 或 DA 释放增加, 促使 LH 的分泌, 引起血清 T 浓度水平上升, 进而增强了患者的性机能。这些推论还需要进一步的研究加以证明。

参 考 文 献

1. 吴璠楨, 崔彩莲, 韩济生. 韩氏穴位神经刺激仪 (HANS) 治疗阿片戒断症状综合征的临床研究. 中国疼痛医学杂志 1995; 1: 30—38.
2. 吴璠楨, 崔彩莲, 韩济生. 2/100Hz 跨皮电刺激 (多导 HANS 仪) 对海洛因成瘾的治疗作用. 北京医科大学学报 1999; 31 (3): 239—242.
3. Teusch L, Scherbaum N, Bohme H, et al. Different patterns of sexual dysfunction with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. Pharmacopsychiatry 1995; 28(3): 84—92.
4. Pedron Nuevo N. Interaction of endogenous opioid peptides with the function of the hypothalamo-hypophyseal-testicular axis. Ginecol Obst Mex 1997; 65: 266—270.
5. 苏木金, 戴廷恩, 张 豫, 等. 海洛因成瘾对下丘脑神经内分泌激素系统的影响. 中国药物滥用防治杂志 1999; 18(1): 22—24.
6. De Rensis F, Quintavalla F, Foxcroft GR. Treatment of lactating sows with the dopamine agonist Cabergoline: effects on LH and prolactin secretion and responses to challenges with naloxone and morphine. Anim Reprod Sci 1998; 51 (3): 233—247.
7. Cesselin F. Opioid and anti-opioid peptides. Fundam Clin Pharmacol 1995; 9(5): 409—433.
8. Reum T, Schafer U, Marsden CA, et al. Cholecystokinin increases extracellular dopamine overflow in the anterior nucleus accumbens via CCK (B) receptors in the VTA assessed by in vivo voltammetry. Neuropeptides 1997; 31(1): 82—88.
9. Cicciocioppo TJ, Bell RD, Wiest WG, et al. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. N Engl J Med 1975; 292(17): 882—887.

(下转 33 页)

疗后 CD 36⁺ TSP⁺、CD 36⁺ TSP⁻、CD 9⁺、CD 63⁻ CD 62⁺、CD 63⁺ CD 62⁺、CD 63⁺ CD 62⁻ 血小板的数目较疗前有较明显的下降,有统计学差异,但它们的值与健康人相比仍明显高出,未能降至健康人水平,统计学上也有明显差异;服用肺瘤平二号后 CD 36⁺ TSP⁺ 血小板 TSP 的表达、CD 36⁺ TSP⁻ 血小板 CD 36 的表达强度已接近健康人水平,虽然还略高于健康人,但与健康人相比已没有统计学差异;CD 36⁺ TSP⁺ 血小板 CD 36 的表达、CD 31⁺ 血小板的数目则在疗前疗后变化不大,与健康人仍有明显的差异。

讨 论

肺瘤平二号益气养阴、活血解毒,是治疗肺癌的有效方剂。我们的研究证实在中晚期肺癌患者中存在着明显的血瘀症状和血小板激活现象。肿瘤细胞通过对血管壁的侵袭进入血管,经与血小板等血管内有形成分的相互作用,导致血小板的全面激活和释放,血小板表面粘附受体增加,这种改变更加有利于肿瘤细胞的侵袭和转移。CD 62 和 CD 63 是血小板激活和释放的显著标志,服用肺瘤平二号可减少 CD 62⁺、CD 63⁺ 的血小板数目,说明肺瘤平二号对血小板的激活和释放

有明显的抑制作用。血小板释放的减少可导致血中 α 颗粒和溶酶体颗粒内容的含量下降,全面降低凝血激活状态。CD 36⁺ 和 TSP⁺ 血小板数目的下降,CD 36、TSP 表达的减少说明肺瘤平二号可能通过阻断 CD 36-TSP-CD 36,非 CD 36 的 TSP 受体-TSP-CD 36,非 CD 36 的 TSP 受体-TSP-纤维蛋白原- α II b β 3; CD 36-TSP-纤维蛋白原- α II b β 3 等途径来抑制血小板-血小板间,血小板-肿瘤细胞间的聚合;CD 9⁺ 和 CD 31⁺ 血小板数量的减少也意味着中晚期肺癌患者在治疗后血小板亢进的粘附功能有所减弱。服用肺瘤平二号后可使 CD 36⁺ TSP⁺ 血小板 TSP 的表达、CD 36⁺ TSP⁻ 血小板 CD 36 的表达下降至与健康人无明显统计学差异,其他指标虽有所改善,但仍不能恢复到健康人水平。从此也可以看出,如果想要患者的各项指标完全恢复,肿瘤必须得到彻底治疗后方可达到。

参 考 文 献

1. 张培彤,裴迎霞,朴炳奎,等. 肿瘤患者与健康人血小板表面粘附蛋白表达异同的临床观察及意义. 中华肿瘤杂志 1998; 20(3):207-209.

(收稿:1998-12-08 修回:1999-03-30)

(上接 18 页)

10. Fei H, Xie GX, Han JS. Low and high frequency electroacupuncture stimulations release (Met 5) enkephalin and dynorphin A in rat spinal cord. Chin Sci Bull 1987;32:1496-1509.
11. Han JS, Wang Q. Mobilization of specific neuropeptides by peripheral stimulation of identified frequencies. News Physiol Sci (USA) 1992;7: 176-180.
12. 崔彩莲,吴盛枝,韩济生. 100Hz 电针促进吗啡依赖和戒断大鼠脊髓强啡肽的释放. 中国疼痛医学杂志 1998;4(2):88-93.
13. 孙宇华,周 岩,张志文,等. 长时间电针时大鼠脑内八肽胆囊收缩素的生成和释放加速. 神经科学 1995;2(3):168-172.
14. You ZB, Tzschenke TM, Brodin E, et al. Electrical stimulation of the

prefrontal cortex increases cholecystokinin, glutamate and dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. J Neurosci 1998;18(16):6492-6500.

15. Kimura F, Hashimoto R, Kawakami M. The stimulatory effect of cholecystokinin implanted in the medial preoptic area on luteinizing hormone secretion in the ovariectomized estrogen-primed rat. Endocrinol Jpn 1983;30(3):305-309.
16. Pomerantz SM. Dopaminergic influences on male sexual behavior of rhesus monkeys: effects of dopamine agonists. Pharmacol Biochem Behav 1992;41(3):511-517.

(收稿:1999-04-14 修回:1999-09-02)

1998 年《中国中西医结合杂志》优秀论文评选揭晓

为了促进我国中西医结合事业的发展,表彰和奖励中西医结合优秀成果,本刊自 1992 年起设立“中国中西医结合优秀论文 505 奖励基金”,每年进行一次优秀论文评选活动(详见本刊 1992 年;12(6):321)。本杂志社每年组织全国数十位专家,对本刊全年所载论文进行认真评阅,选出该年度优秀论文奖。现将本刊 1998 年度优秀论文评选结果颁布如下。

一等奖:更年期健上老年雌性大鼠下丘脑雌激系受体 mRNA 表达对 P 物质和 β -内啡肽的影响. 1998;18(1):28;上海医科大学妇产科医院;步世忠等,奖金 5000 元。

二等奖:血府逐瘀浓缩丸防治 43 例冠心病冠脉内皮架植入术后再狭窄的临床研究. 中国中医研究院西苑医院;于蓓等,奖金 3000 元。

(本刊讯)